

# Lehrbuch der Pharmazeutischen Technologie

**Mit einer Einführung in die Biopharmazie**

Von

**Kurt H. Bauer, Freiburg**

**Karl-Heinz Frömming, Berlin**

**Claus Führer, Braunschweig**

Unter Mitarbeit von

**Bernhard C. Lippold, Düsseldorf**

**Christel Müller-Goymann, Braunschweig**

**Rolf Schubert, Freiburg**

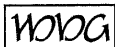
Mit Beiträgen von

**Herbert Egermann, Engelbert Graf, Hans Leuenberger,**

**Hans Peter Merkle, Jobst B. Mielck, Heinz Schilcher und**

**Wolfgang Süß**

7., überarbeitete und erweiterte Auflage  
mit 310 Abbildungen und 95 Tabellen



**Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart 2002**

# Inhaltsverzeichnis

## Abkürzungen ..... XVI

### Kapitel 1

#### **Einführung in die Entwicklung von Arzneimitteln, Medizinprodukten und in die Qualitätssicherung** .....

1	Definitionen, Richtlinien und Entwicklung .....	1	2	Qualitätssicherung .....	4
---	---	---	---	--------------------------	---

### Kapitel 2

#### **Statistische Methoden zur Planung und Auswertung** .....

1	Fehlerrechnung .....	7	3.2	Erstellen von Hypothesen .....	15
2	Normal- bzw. Gauß-Verteilung .....	8	3.3	Fehler 1. und 2. Art .....	16
2.1	Klasseneinteilung und graphische Darstellung .....	8	3.4	Prüfung auf signifikante Unterschiede von Varianzen ( <i>F</i> -Test) .....	16
2.2	Normalverteilte Messwerte .....	9	3.5	Prüfung auf signifikante Unterschiede von Mittelwerten ( <i>t</i> -Test) .....	17
2.3	Grundgesamtheit, Stichprobe, Schätzwerte .....	9	4	Bioäquivalenz-Prüfungen .....	19
2.4	Prüfung auf Normalverteilung .....	10	5	Inprozess-Kontrolle .....	19
2.5	Konfidenzintervall einer Stichprobe und Vergleich mit dem Sollwert .....	11	6	Endprüfungen .....	21
2.6	Lineare Regression und Korrelation .....	11	6.1	Prüfung nach Variablen .....	21
2.7	Statistische Versuchsplanung .....	12	6.2	Prüfung nach Attributen .....	21
3	Statistische Prüfverfahren .....	14	6.3	Produzenten- und Konsumentenrisiko .....	22
3.1	Qualitative Beurteilung mittels Wahrscheinlichkeitspapier .....	14	6.4	Operationscharakteristik eines attributiven Prüfplanes .....	22

### Kapitel 3

#### **Geschwindigkeiten der Veränderung von Systemeigenschaften** .....

1	Kinetik, Allgemeines .....	25	1.1.3	Vergleich der Geschwindigkeiten von Reaktionen nullter, 1. und 2. Ordnung .....	31
1.1	Lineare Kinetik .....	25	1.2	Nichtlineare Kinetik .....	31
1.1.1	Reaktionsordnung und -molekularität .....	25	1.3	Heterogene Reaktionen .....	33
1.1.2	Reaktionen verschiedener Ordnungen .....	26	2	Einflussgrößen im Rahmen der Reaktionskinetik .....	33
	Reaktionen 1. Ordnung .....	27			
	Reaktionen 2. Ordnung .....	29			
	Reaktionen nullter Ordnung .....	30			

### Kapitel 4

#### **Physikalisch-chemische Grundlagen für Arzneiformen** .....

1	Allgemeines, Definitionen .....	37	2.1.2	Idealviskosität .....	39
2	Einphasen-Systeme .....	38	2.1.3	Bestimmungsmethoden für die Viskosität idealviskoser Flüssigkeiten ..	40
2.1	Flüssigkeiten .....	38	2.1.4	Strukturviskosität .....	41
2.1.1	Mechanische Eigenschaften von Flüssigkeiten, Viskosität .....	39	2.1.5	Rheologische Untersuchungen strukturviskoser Flüssigkeiten .....	44

2.1.6	Strömungsarten .....	45	3.2.1	Grenzflächenspannung, Ober- flächenspannung .....	70
2.2	Feststoffe .....	45	3.2.2	Messtechniken .....	71
2.2.1	Innere Struktur .....	45	3.2.3	Benetzungswinkel .....	74
2.2.2	Spezielle Untersuchungsmethoden für Festkörper .....	49	3.2.4	Gewölbte Grenzflächen .....	76
2.2.3	Mechanische Eigenschaften von Festkörpern .....	50	4	Kolloide .....	76
2.2.4	Viskoelastizität .....	52	4.1	Allgemeines, Definitionen .....	76
2.3	Lösungen .....	53	4.2	Molekülkolloide .....	77
2.3.1	Definitionen .....	53	4.3	Assoziationskolloide .....	78
2.3.2	Konzentrationsangaben .....	53	4.3.1	Thermotrope Assoziationskolloide .....	78
2.3.3	Thermodynamik der Lösung .....	54	4.3.2	Lyotrope Assoziationskolloide .....	80
2.3.4	Löslichkeit .....	57		Mizellbildung .....	80
2.3.5	Diffusion .....	58	4.4	Dreikomponenten-Mischungen, Dreikomponenten-Phasen- diagramme .....	85
2.3.6	Lösungsgeschwindigkeit .....	59	5	Disperse Mehrphasen-Systeme .....	88
2.3.7	Kolligative Eigenschaften .....	60	5.1	Allgemeines, Definitionen .....	88
2.3.8	Wasser als Lösungsmittel .....	63	5.2	Viskosität disperser Mehrphasen- Systeme .....	89
2.3.9	Lösungsvermittlungen .....	64	5.3	Sedimentation und Aufrahmung .....	92
3	Phasenübergänge zwischen Zwei- und Mehrphasen-Systemen .....	64	5.4	Elektrostatische Erscheinungen .....	93
3.1	Phasendiagramme von einfachen Stoffmischungen .....	64	5.5	Koagulation .....	94
3.1.1	Phasenübergang flüssig/gasför- mig .....	64	5.6	Emulsionen .....	96
3.1.2	Begrenzte Mischbarkeit von Flüssig- keiten .....	66	5.6.1	Allgemeines, Definitionen .....	96
3.1.3	Mischungslücke bei Feststoffen .....	69	5.6.2	Stabilisierung .....	97
3.2	Grenzflächenphänomene .....	70	5.6.3	Ermittlung der Phasenlage .....	99
			5.6.4	Herstellung .....	100
			5.7	Suspensionen .....	100

## Kapitel 5

<b>Verfahren und Grundoperationen .....</b>	<b>104</b>
1 Allgemeines, Definitionen .....	104
2 Stofftrennung .....	105
2.1 Zerkleinern .....	105
2.2 Versprühen und Zerstäuben .....	109
2.3 Sieben .....	110
2.4 Sichten .....	111
2.5 Filtrieren .....	111
2.5.1 Filtriermethoden .....	111
2.5.2 Filtertypen und Filtermaterialien .....	114
2.5.3 Filtriergeräte .....	117
2.5.4 Filterprüfungen .....	120
2.6 Trocknen .....	121
2.6.1 Wasserdampf-Sorptionsisothermen und $h, x$ -Diagramm .....	122
2.6.2 Trocknungsverlauf und Trocknungs- abschnitte .....	126
2.6.3 Schrank- oder Hordentrockner .....	127
2.6.4 Vakuumtrockner .....	127
2.6.5 Wirbelschichttrockner und Wirbelschicht .....	128
2.6.6 Sprühtrockner .....	130
2.6.7 Gefriertrockner .....	130
3 Stoffvereinigung .....	133
3.1 Mischen .....	133
3.1.1 Mischung als entropischer Prozess .....	133
3.1.2 Beurteilung der Mischungsgüte .....	134
3.1.3 Entmischungen .....	135
3.1.4 Geordnete Mischungen .....	136
3.1.5 Mechanismen des Mischprozesses .....	137
3.1.6 Volumenkontraktion beim Mischen .....	137
3.1.7 Mischgeräte .....	137
3.2 Rühren .....	139
4 Wasseraufbereitung .....	139
4.1 Trinkwasser .....	139
4.2 Wasser für pharmazeutische Zwecke .....	140
4.3 Anlagen zur Wasseraufbereitung .....	140

4.3.1	Anlagen zur Enthärtung und Demineralisierung von Wasser .....	141	5.2	Aseptische Herstellungsverfahren .....	153
4.3.2	Wasserreinigung mit Hilfe von Membranen .....	143	6	Desinfektion .....	154
4.3.3	Anlagen zur Destillation von Wasser .....	144	7	Konservierung und mikrobielle Reinheit .....	157
4.3.4	Entfernung organischer Verunreinigungen .....	146	7.1	Mikrobielle Reinheit .....	157
4.3.5	Zusätzliche Maßnahmen zur Verminderung der Keimzahl .....	146	7.2	Konservierungsmittel .....	157
5	Sterilität und Sterilisation .....	147	7.3	Qualitätskontrollen .....	160
5.1	Sterilisationsverfahren .....	147	8	Steuerungs- und Regelungstechnik ..	160
5.1.1	Definitionen und Grundlagen .....	147	8.1	Grundlagen, Allgemeines .....	160
5.1.2	Die Sterilisationsverfahren der Pharmakopöen .....	149	8.2	Steuerung .....	160
			8.3	Regelung .....	162

## Kapitel 6

<b>Hilfsstoffe</b> .....		166
1	Allgemeines .....	166
2	Anforderungen an Hilfsstoffe .....	167
3	Beschreibung wichtiger Hilfsstoffe ..	167
3.1	Zucker und Zuckeralkohole .....	167
3.2	Makromolekulare Hilfsstoffe .....	169
	Oligo- und Polysaccharide .....	172
	Synthetische und halbsynthetische makromolekulare Hilfsstoffe .....	175
	Gelatine .....	181
	3.3 Amphiphile oder oberflächenaktive Hilfsstoffe .....	182
	3.4 Lösungsmittel, organische Säuren, Basen und Salze .....	188
	3.5 Anorganische Hilfsstoffe .....	188

## Kapitel 7

<b>Biopharmazie</b> .....			192	
1	Pharmakokinetische Grundlagen ...	192	4.2.1 Grundlagen und Methoden .....	210
1.1	LADME-Modell .....	192	4.2.2 Beeinflussungsmöglichkeiten der Bioverfügbarkeit durch pharmazeutisch-technologische Faktoren .....	214
1.2	Kompartimente .....	193	4.2.3 Weitere Beeinflussungsmöglichkeiten der Bioverfügbarkeit .....	221
1.3	Pharmakokinetische Grundbegriffe	196		
2	Zur Anatomie und Physiologie der Applikationsorte .....	198	5 Arzneiform und Nebenwirkungen ..	224
2.1	Der Gastrointestinaltrakt .....	198	6 In-vitro-Prüfungen zur Untersuchung der Wirkstoff-Freisetzung – In-vitro/ In-vivo-Korrelationen .....	224
2.1.1	Die Mundhöhle .....	198	6.1 Ziele und Aufgaben .....	224
2.1.2	Magen, Dünn- und Dickdarm .....	199	6.2 Bestimmung der Lösungsgeschwindigkeit .....	225
2.1.3	Das Rektum .....	200	6.2.1 Methoden und Geräte .....	225
2.2	Die Vagina und der Uterus .....	201	6.2.2 Probeentnahme .....	226
2.3	Das Auge .....	201	6.2.3 Validierung .....	226
2.4	Die Nase .....	203	6.3 Auswertung der Ergebnisse .....	227
2.5	Die Lunge .....	203	6.4 In-vitro/In-vivo-Korrelation .....	228
2.6	Das Ohr .....	204	6.5 Kritische Wertung der In-vitro-Auflösungs-Prüfungen zur Voraussage des In-vivo-Verhaltens .....	231
2.7	Die Haut .....	204		
2.8	Der parenterale Applikationsweg ...	205		
3	Der Resorptionsprozess .....	207		
4	Bioverfügbarkeit und Bioäquivalenz	207		
4.1	Definitionen .....	207		
4.2	Bestimmung der Bioverfügbarkeit ..	208		

## Kapitel 8

<b>Flüssige Arzneiformen</b> .....	233
1 Allgemeines, Definitionen .....	233
2 Entwicklungskriterien .....	233
3 Herstellungsverfahren .....	235
4 Zubereitungen für die Nase .....	235
5 Zubereitungen für das Ohr .....	236
6 Hämodialyselösungen, Hämofiltrationslösungen .....	236
7 Sirupe .....	236
8 Biopharmazeutische Probleme .....	236
9 Qualitätsprüfung .....	236

## Kapitel 9

<b>Parenteralia, einschließlich Blutzubereitungen, Sera und Impfstoffe</b> .....	238
1 Allgemeines, Definitionen .....	238
2 Herstellung von Parenteralia .....	238
3 Behältnisse .....	244
4 Biopharmazeutische Probleme .....	245
5 Qualitätsprüfung .....	245
6 Radioaktive Arzneimittel, Röntgen- und Magnetresonanz-Diagnostika ..	248
7 Blutzubereitungen, Plasmaersatzmittel .....	248
8 Sera und Impfstoffe .....	251

## Kapitel 10

<b>Darreichungsformen zur Anwendung am Auge</b> .....	254
1 Allgemeines, Definitionen .....	254
2 Biopharmazeutische Probleme .....	254
3 Anforderungen an Augenarzneien ..	255
4 Allgemeine Herstellungsvorschriften .....	257
5 Spezielle Darreichungsformen .....	259
6 Behältnisse .....	261
7 Qualitätsprüfung .....	262

## Kapitel 11

<b>Inhalationen, Aerosole</b> .....	263
1 Allgemeines, Definitionen .....	263
2 Zubereitungen in Druckgas-Dosierinhalatoren .....	263
2.1 Treibgase .....	264
2.2 Abfüllen von Aerosolzubereitungen .....	267
3 Pulver-Inhalatoren .....	268
4 Inhalatoren mit Zerstäuber .....	269
5 Biopharmazeutische Probleme .....	270
6 Prüfung von Druckgas-aerosolen, Pulverinhalatoren und Verneblern ..	271

## Kapitel 12

<b>Halbfeste Arzneiformen</b> .....	273
1 Allgemeines, Definitionen .....	273
2 Hydrophobe Salben .....	275
2.1 Kohlenwasserstoff-Grundlagen .....	275
2.2 Triglycerid-Grundlagen .....	278
3 Hydrophile Salben (Macrogol- bzw. PEG-Salben) .....	279
4 Wasseraufnehmende Grundlagen (Absorptionsgrundlagen) .....	280
4.1 W/O-Absorptionsgrundlagen .....	280
4.2 O/W-Absorptionsgrundlagen .....	281
5 Cremes, wasserhaltige Salben .....	283
6 Gele .....	285
7 Pasten .....	286
8 Herstellung von Salben, Cremes, Pasten und Hydrogelen .....	286
9 Biopharmazeutische Probleme .....	287
10 Qualitätsprüfung von halbfesten Arzneiformen .....	289

## Kapitel 13

**Suppositorien, Zubereitungen zur vaginalen und intrauterinen Anwendung** ..... 291

1	Allgemeines, Definitionen	291	3	Spezielle Freisetzungssysteme zur vaginalen und intrauterinen Anwendung	294
2	Herstellung von Suppositorien und Vaginalovula	293	4	Biopharmazeutische Probleme	294
			5	Qualitätsprüfungen	295

## Kapitel 14

**Feste Arzneiformen** ..... 298

1	Allgemeines, Definitionen, feste Arzneiformen als disperse Systeme	298	4.3	Tablettengrößen und Tablettenmassen	322
2	Pulver	298	4.4	Tablettenmaschinen	322
2.1	Messtechnik pulvertechnologischer Eigenschaften	300	4.5	Herstellung von Tabletten	326
2.1.1	Fließeigenschaften	300	4.5.1	Bindung in Tabletten	327
2.1.2	Partikelgröße und Partikelgrößenverteilung	300	4.5.2	Verfolgung des Druckverlaufs bei der Herstellung von Tabletten	328
2.1.3	Partikelform	305	4.5.3	Dispersität von festen Arzneiformen	332
2.1.4	Dichte	306	5	Überzogene feste Arzneiformen	334
2.1.5	Spezifische Oberfläche	308	5.1	Überzüge mit Zucker	334
2.1.6	Wassergehalt	310	5.2	Überziehen mit Polymeren	336
2.2	Pulverförmige Arzneizubereitungen	310	5.3	Geräte zum Überziehen	341
3	Granulate	311	6	Kapseln	344
3.1	Granuliertechiken und Granulat-herstellung	311	6.1	Hartgelatine-kapseln	345
3.2	Bindung in Granulaten	316	6.2	Weichgelatine-kapseln	350
4	Tabletten	319	6.3	Nachbehandlung von Gelatine-kapseln	355
4.1	Hilfsstoffe zum Tablettieren und Granulieren	319	7	Biopharmazeutische Probleme	355
4.2	Basisrezepturen für Tabletten	319	8	Qualitätsprüfungen von festen Arzneiformen	356

## Kapitel 15

**Mikropartikeln, Nanopartikeln und Liposomen als partikuläre Wirkstoffträgersysteme** .. 361

1	Allgemeines, Definitionen	361	3.1	Herstellung von Liposomen	364
2	Mikrokapseln, Mikrosphärulen, Nanokapseln, Nanosphärulen	361	3.2	Einschluss der Wirkstoffe	365
2.1	Herstellungsverfahren	362	3.3	Stabilität liposomaler Präparate	366
2.2	Praktische Verwendung	364	3.4	Praktische Verwendung	366
3	Liposomen	364	4	Biopharmazeutische Aspekte	366
			5	Qualitätsprüfung	368

## Kapitel 16

**Darreichungsformen mit kontrollierter Wirkstoff-Freisetzung – Retard- und Depotarzneiformen** ..... 370

1	Allgemeines, Definitionen	370	4	Wirkstoffkriterien	372
2	Therapeutische Ziele, Vor- und Nachteile	371	5	Verlängerung der Wirkungsdauer von Wirkstoffen	373
3	Biopharmazeutische Grundlagen	371	5.1	Einfluss von Applikationsort und -art	373

5.2	Eingriff in das pharmakokinetische Verhalten .....	374	6.2.4	Mehrschichtentabletten, Mantel-tabletten .....	384
5.3	Chemische Veränderung des Wirkstoffes .....	374	6.2.5	Retard-Pellets .....	384
5.4	Galenische Maßnahmen .....	374	6.2.6	Depot-Weichgelatine-Kapseln .....	385
6	Arznei- bzw. Darreichungsformen und ihre Herstellung .....	379	6.3	Osmotische Systeme .....	385
6.1	Depot-Parenteralia .....	379	6.3.1	Prinzip der Osmotischen Pumpe ....	385
6.2	Retardarzneiformen zur peroralen Verabreichung .....	382	6.3.2	Orales Osmotisches System (OROS) .....	385
6.2.1	Aufbau und Herstellung .....	382	6.4	Implantierbare Infusionspumpen ...	387
6.2.2	Überzugsformen, magensaftresistente Überzüge .....	383	6.5	Externe, tragbare Infusionspumpen .	387
6.2.3	Einbettungsformen .....	383	6.6	Darreichungsformen mit pulsatiler Wirkstoff-Freisetzung .....	387
			7	Qualitätsprüfung .....	389

## Kapitel 17

<b>Wirkstoffhaltige Pflaster</b> .....		391
1	Allgemeines, Definitionen .....	391
2	Wirkstoffhaltige Pflaster zur lokalen Therapie .....	391
3	Therapeutische Systeme .....	392
3.1	Therapeutische Systeme zur lokalen Therapie der Haut .....	392
3.2	Transdermale Therapeutische Systeme (TTS) .....	393

## Kapitel 18

Pflanzliche Arzneizubereitungen .....				397	
1	Allgemeines, Definitionen .....	397	3.3	Flüssige Arzneiformen aus Drogen und Drogenteilen .....	402
2	Arzneizubereitungen aus Frischpflanzen .....	398	3.3.1	Extraktionsmittel .....	402
			3.3.2	Extraktionsverfahren und Extraktionsprodukte .....	404
3	Arzneizubereitungen aus Drogen und Drogenteilen .....	400	3.3.3	Beschreibung der Extraktionsverfahren .....	406
3.1	Ganzdrogen .....	400			
3.2	Zerkleinerte Drogen .....	400	4	Qualitätsprüfung .....	410

## Kapitel 19

<b>Homöopathische Zubereitungen und Darreichungsformen</b> .....				413	
1	Was sind homöopathische Arznei- mittel? .....	413	4	Herstellungsvorschriften .....	415
2	Homöopathische Arzneigrundstoffe, Arzneiträger und Hilfsstoffe .....	414	5	Lagerung/Haltbarkeit/ Verwendbarkeit .....	419
3	Zubereitungen und Darreichungs- formen .....	414			

## Kapitel 20

<b>Verbandstoffe als Medizinprodukte</b>	421
1 Allgemeines, Definitionen	421
2 Rohstoffe	421
2.1 Cellulose	421
2.2 Polymere	422
2.3 Zwischenprodukte	423
3 Wundauflagen	424
3.1 Ausgangsmaterialien	425
3.2 Wichtige Typen von Wundauflagen	425
3.2.1 Inaktive Wundauflagen	425
3.2.2 Interaktive (hydroaktive) Wundauflagen	426
4 Fixierverbandstoffe	427
4.1 Binden	427
4.2 Schlauch-, Stülp- und Netzverbände	427
4.3 Pflaster	428
4.4 Kompressions-, Stütz- und Starrverbandstoffe	429
5 Chirurgisches Nahtmaterial	431

## Kapitel 21

<b>Primärpackmittel</b>	434
1 Allgemeines, Definitionen	434
2 Beschreibung von Primärpackmitteln bzw. Behältnismaterialien	435
2.1 Glas	435
2.2 Kunststoffe, Polymere	439
2.3 Metalle	441
2.4 Porzellan und glasiertes Steingut	442
3 Spezielle Primärpackmittel	442
4 Vor- und Nachteile von Primärpackmitteln	443
5 Qualitätssicherung bei Packmitteln	443

## Kapitel 22

<b>Kompatibilität und Stabilität</b>	444
1 Allgemeines, Definitionen	444
1.1 Kompatibilität und Inkompatibilität	444
1.2 Stabilität und Instabilität	445
2 Ursachen von Inkompatibilitäten	446
2.1 Chemische Ursachen	446
2.2 Physikalische Ursachen	448
3 Ursachen von Instabilitäten	448
3.1 Chemische Ursachen	449
3.2 Physikalische Ursachen	449
3.3 Mikrobiologische Ursachen	451
4 Dauer der Haltbarkeit, definierte Lagerungsbedingungen	451
4.1 Klimazonen	451
4.2 Kinetische Durchschnittstemperatur	452
4.3 Relative Luftfeuchte	452
5 Ermittlung der Haltbarkeit	452
5.1 Alternativen zur Vorhersage der Haltbarkeit	452
5.1.1 Normale Lagerungsbedingungen	453
5.1.2 Kurzzeitversuche bei erhöhter Belastung	453
5.2 Praktische Stabilitätsprüfung	454
5.2.1 Analytische Voraussetzungen	455
5.2.2 Langzeitprüfung	455
5.2.3 Beschleunigte Prüfung	455
5.3 Folgestabilität	456
6 Gegenmaßnahmen	456
6.1 Vermeiden von Inkompatibilitäten	456
6.2 Stabilisierung	457
6.2.1 Hydrolysen	457
6.2.2 Oxidationen	458
6.2.3 Physikalische Veränderungen	458



## Kapitel 23

<b>Arzneiformen der Zukunft</b> .....		460
1	Entwicklungstendenzen .....	460
2	• Organspezifischer Wirkstofftransport – Drug-Targeting .....	460
3	Darreichungsformen für Peptide und Proteine .....	463
4	Weiterentwicklung von Darreichungsformen mit kontrollierter Wirkstoff-Freisetzung .....	464
5	Optimierung vorhandener Darreichungs- bzw. Arzneiformen – Neue Applikationswege .....	464
<b>Sachregister</b> .....		467